

Über die Darstellung eines „symmetrischen Chloramphenicols“

Otto Weber

aus Postelberg / Böhmen

1958

Über die Darstellung eines "symmetrischen Chloramphenicols".

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt von
Otto Weber
aus Postelberg / Böhmen

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. und 22. Februar 1956

Dekan: Prof.Dr.phil.nat.Th.Schneider

Berichterstatter: Privatdozent Dr.Robert Pfleger

Berichterstatter: Prof. Dr.Gerhard Hesse

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548202_0030

Meinem hochverehrten Lehrer
Herrn Privatdozent Dr. Robert Pfleger
bleibe ich für das Thema der Arbeit und für die
mir bei der Durchführung gewährte grosszügige Hilfe
stets zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

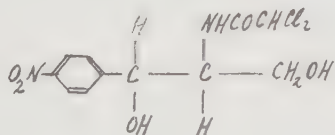
	Seite
Allgemeiner Teil	
1. Einleitung	1
2. Kondensation von <i>o</i> -Benzaminoacetophenon mit Benzaldehyd	11
3. Kondensation von <i>o</i> -Acetaminoacetophenon mit Benzaldehyd	15
4. Reaktionen und Konfiguration der beiden stereoisomeren 1,3-Dioxy-2-amino-1,3- diphenyl-propane	19
5. Darstellung von 1,3-Dioxy-2-dichloracet- amino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan ("Symmetrisches Chloramphenicol")	24
6. Zusammenstellung der Derivate der beiden Isomeren	25
Präparativer Teil	26
Zusammenfassung	53

1. Einleitung

Die Entdeckung des Penicillins und seiner antibakteriellen Wirkung hatte umfangreiche Arbeiten zur Auffindung weiterer Antibiotika zur Folge. Mehr als 200 antibiotisch wirksame Substanzen konnten seitdem isoliert werden, von denen aber nur einige wenige wie Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin (1) größere klinische Bedeutung erlangt haben.

Das Chloromycetin, das aus dem Kulturmedium eines Strahlenpilzes einer in Venezuela gesammelten Bodenprobe erstmalig isoliert werden konnte, erwies sich gegen viele Krankheitserreger stark wirksam. In klinischen Versuchen lieferte es günstige Ergebnisse bei der Behandlung von Fleckfieber, Rocky-Mountain-Fieber und Typhus (2) und ist ein Therapeuticum gegen Paratyphus.

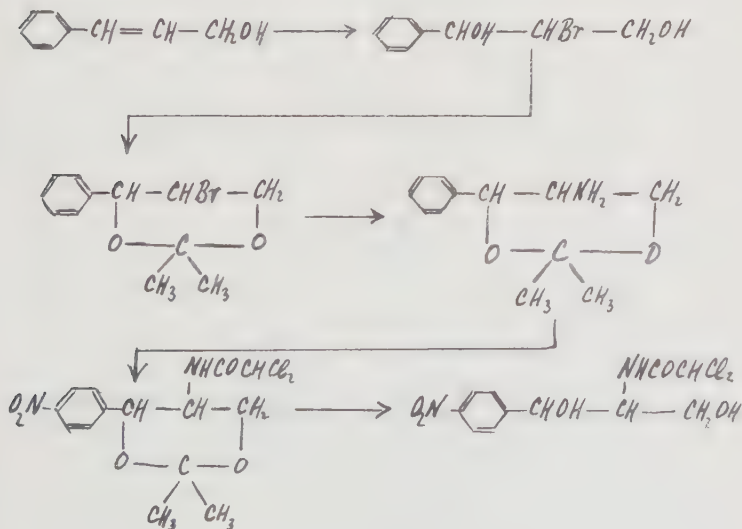
In chemischer Hinsicht ist Chloramphenicol eine optisch aktive, neutral reagierende Substanz mit einem Schmelzpunkt von 151°C . In den meisten organischen Solventien ist es gut, in Wasser dagegen nur wenig löslich. Als Bausteine enthält es Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und nicht ionisch gebundenes Chlor (3). Wie Reebstock und Mitarbeiter (3) durch Abbau und Synthese bewiesen, ist Chloramphenicol als $\alpha(-)$ -Threo-2-dichloracetamino-1-p-nitro-phenyl-propandiol-(1,3) anzusprechen:



-
- (1) Chloromycetin ist der Handelsname von Chloramphenicol
 - (2) J.Ehrlich, Qu.R.Bartz u.a., Science, 106, 417 (1947)
Qu.Bartz, J.biol.Chemistry, 172, 445 (1948)
 - (3) M.C.Rebstock, Crooks, Controulis und Bartz, J.Amer.chem.Soc. 71, 2458 (1949).

Eine weitere Synthese (1) des Chloramphenicols benutzt als Ausgangsprodukt Zimtalkohol, an den sich HOBr in der Weise anlagert, daß ein 1-Phenyl-2-brom-propandiol-(1,3) entsteht. Mit Aceton bildet sich daraus ein substituiertes 1,3-Dioxan, dessen Brom-Atom mit Hilfe von Ammoniak gegen die Aminogruppe ausgetauscht wird. Die Blockierung der OH-Gruppen ist unbedingt erforderlich, da sonst bei der Umsetzung mit Ammoniak nicht das erwünschte 2-Amino-1,3-diol entsteht, sondern das isomere 1-Amino-2,3-diol. (Diese Reaktion verläuft - wie in ähnlichen Fällen (2) - unter intermediärer Bildung eines Glycidringes, der mit NH_3 so aufgespalten wird, daß letzten Endes eine scheinbare Umlagerung eintritt.)

Das erhaltene 2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-amino-dioxan-(1,3) wird dichloracetyliert und nitriert. Nach Aufspaltung des Dioxanringes erhält man die Threo-Form des Chloramphenicols:



(1) D.B.P. 870 857

(2) Erlenmeyer jun., Liebigs Ann.Chem., 271, 155 (1892)
Ber.dtsch.chem.Ges., 39,792 (1906).

Nachdem die Struktur des Chloramphenicols aufgeklärt und seine Synthese geglückt war, begann man mit umfangreichen Arbeiten zur Darstellung neuer, diesem Naturkörper ähnlich gebauter Stoffe.

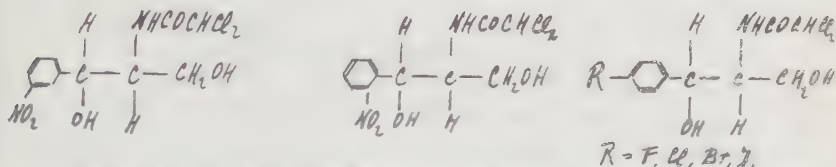
Zunächst hat man angenommen, daß dem Nitrophenylrest im Chloramphenicol die eigentliche chemotherapeutische Funktion zukommt. Diese Annahme hat insofern Berechtigung, als auch andere Nitrokörper eine gute bakteriostatische Wirksamkeit haben, z.B. Derivate der p-Nitrobenzoesäure wie der p-Nitrobenzoesäure-dodecylester "Amonal" und der p-Nitrobenzoesäure-isoheptylester "Amonal A". Weiters sind als bakteriostatisch wirksame Nitrokörper das 5-Nitro-2-furaldehyd-semicarbazon "Furacin" (1) und das 5,5'-Dinitro-dithienyl-(2,2')-sulfid sowie das 5,5'-Dinitro-difuryl-(2,2')-sulfid (2) zu erwähnen. In dem von Schönhöfer und Meiser synthetisierten 4,4'-Dinitro-dibenzoyl-disulfid ist der Schwefel für die therapeutische Funktion ohne Bedeutung, während die Nitro-Gruppe nur unter Wirkungsverlust durch andere Gruppen ersetzt werden kann (1). Auf Grund dieser und noch anderer Beispiele war es naheliegend, im Chloramphenicol die Wirksamkeit der Nitrogruppe zuzuschreiben. In der Tat erfolgt beim Ersatz der Nitrogruppe durch eine Aminogruppe ein starker Wirkungsabfall; wie aber gezeigt werden konnte, verliert das Molekül die Wirksamkeit bei Veränderungen am Benzolkern nicht vollständig. So bleibt bei Entfernung der Nitrogruppe aus dem Chloramphenicol-Molekül noch ein Dreißigstel (3), bei Ersatz der Nitrogruppe durch Chlor noch ein Zehntel (4) und bei Substitution durch Brom sogar noch ein Fünftel der ursprünglichen Wirksamkeit erhalten (5).

Offenbar beeinflußt die Seitenkette im Chloramphenicol die wachstumshemmenden Eigenschaften in viel stärkerem Maße als die p-ständige Nitrogruppe (6). Dies gibt sich auch deutlich darin zu erkennen, daß von den vier möglichen stereoisomeren Formen des Chloramphenicols nur eine, nämlich die des natürlichen

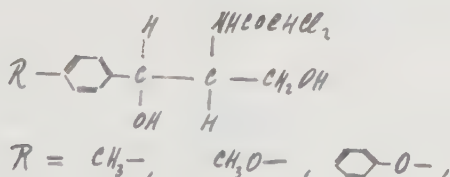
-
- (1) Th. Wagner-Jauregg, Therapeutische Chemie (1948) S.203-204
 - (2) O.Dann und E.F.Möller, Ber.dtsch.chem.Ges.,80,23,(1947)
 - (3) D.W.Wooley, J.biol.Chemistry, 185, 293 (1950)
 - (4) O.Dann, H.Ulrich, E.F.Möller, Z.Naturforsch.5b, 446 (1950)
 - (5) Ng.Buu Hoi, Ng.Hoan, Jac. Maignon, Ng.Khoi, J.chem.Soc. (London), 2766, (1950)
 - (6) O.Dann, H.Ulrich, E.F.Möller, Z.Naturforsch.,7b,344-352 (1952).

Antibioticums, wirksam ist (1).

Die Annahme, daß eine solch hohe strukturelle Spezifität im p-Nitrophenyl-Rest nicht vorliegt, hatte zunächst zu Versuchen geführt, das o- und m-Nitro-Isomere (2) sowie Halogen-Analoga des Chloramphenicols (3) (4) (5), in denen die Nitrogruppe durch Halogen ersetzt ist, darzustellen:



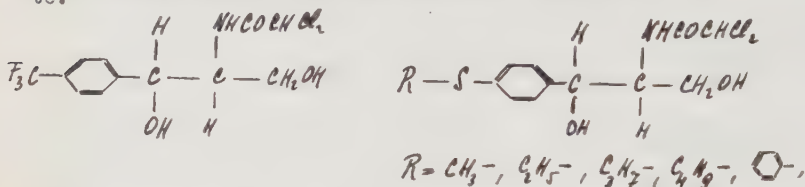
In weiteren Versuchen wurden von Buu Hoi (6) ein Methyl- und Methoxy-Derivat und von Rebstock (7) ein Methoxy- und Phenoxy-Derivat dargestellt:



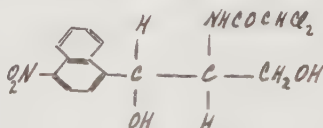
Daldwell (8) stellte zur weiteren Klärung der Frage, inwieweit die Nitrogruppe an der Wirksamkeit des Chloramphenicols

- (1) J. Controulis, M.C. Rebstock, M. Crooks, J. Amer. chem. Soc., 71, 2463 (1949)
- (2) Loren M. Long, N. Jenesel, J. Amer. chem. Soc., 72, 4299 (1950)
Buu Hoi, Khoi, C.R. hebdom. Séances Acad. Sci., 229, 1343 (1949)
- (3) L.L. Bambas, H.D. Troutman und L.M. Long, J. Amer. chem. Soc., 72, 445 (1950)
- (4) O. Dann, H. Ulrich, E.F. Möller, Z. Naturforsch., 5b, 446 (1950)
- (5) Ng. Buu Hoi, Ng. Hoán, P. Jacquignon, Ng. Khoi, C.R. hebdom. Séances Acad. Sci., 230, 662 (1950)
Ng. Buu Hoi, Ng. Hoán, P. Jacquignon, Ng. Khoi, J. chem. Soc. (London), 2766 (1950)
- (6) Buu Hoi, D. Xuong Khoi, J. chem. Soc. (London), 255 (1951)
- (7) M. Rebstock, E. Pfeiffer, J. Amer. chem. Soc., 74, 3207 (1952)
- (8) W.T. Caldwell, G.C. Schweiker, J. Amer. chem. Soc., 75, 5884 (1953).

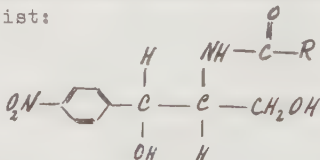
beteiligt ist, einTrifluormethyl-Derivat dar, während Cuttler (1) entsprechende Alkyl- und Aryl-merkapto-Verbindungen synthetisierte:



In einer Arbeit von Long und Troutman (2) wurde schließlich durch Ersatz der Nitrophenylgruppe durch die Nitronaphthylgruppe das d,l-Threo-2-dichloracetamino-1-(4-nitro-1-naphthyl) - propandiol- (1,3) dargestellt:

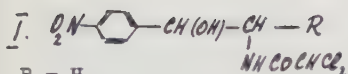


Zur Untersuchung, inwieweit die Dichloracetylaminogruppe für die Wirksamkeit des Chloramphenicols mit verantwortlich ist, synthetisierte Rebstock (3) Verbindungen, in denen die Dichloracetylgruppe durch andere Acyl- bzw. halogenierte Acyl-Gruppen ersetzt ist:



Weiters wurde von Rebstock und Mitarbeitern (4) das Antibioticum durch Veränderung der Seitenkette modifiziert:

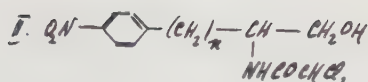
- (1) R.A.Cuttler, C.Suter, J.Amer.chem.Soc., 74, 5475 (1952)
- (2) Loren M.Long, H.D.Troutman, J.Amer.chem.Soc., 73, 542 (1951)
- (3) Mildred C.Rebstock, J.Amer.chem.Soc., 72, 4800 (1950)
- (4) Mildred C.Rebstock, George W.Moersch, A.C.Moore, J.M. Vandenbelt, J.Amer.chem.Soc., 73, 3666 (1951).



R = H

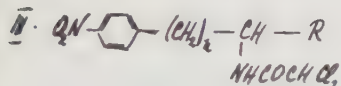
R = CH₃

R = C₂H₅



n = 0

n = 1



n = 1, R = CH₃

n = 2, R = H

n = 2, (=CH-CH₃), R = H

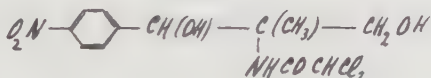
n = 0, R = H

n = 0, R = CH₃

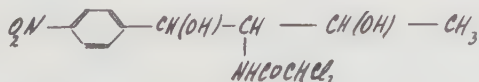
n = 0, R = C₂H₅

n = 1, R = H

In einer weiteren Arbeit wurde von Scholz und Hübner (1) ein 2-Methyl-Chloramphenicol dargestellt, von dem jedoch weder die Threo- noch die Erythro- Form eine Wirksamkeit zeigte:



Von Rebstock (2) wurde schließlich unter Substitution eines Wasserstoffatoms der primären Alkoholgruppe durch den Methylrest ein 1-(p-Nitrophenyl)-2-dichloracetamino-3-methyl-1,3-dioxy-propan synthetisiert:



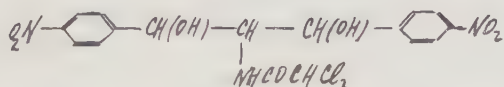
(1) C.F.Hübner und C.R.Scholz, J.Amer.chem.Soc., 73, 2089 (1951)

(2) Mildred C.Rebstock, J.Amer.chem.Soc., 73, 3671 (1951)

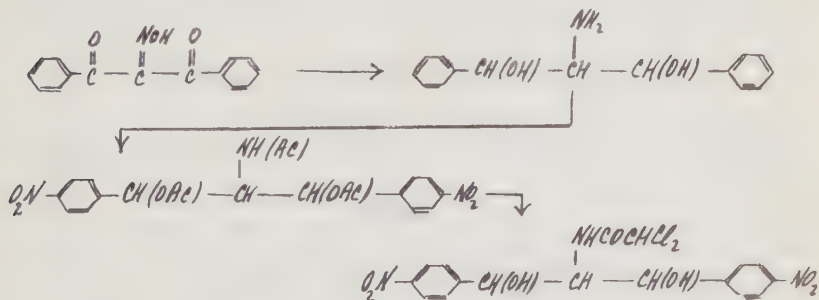
Diese Verbindungen sowie eine Reihe weiterer, hier nicht aufgezählter Chloramphenicol-Derivate (1) - (25), zeigten zum Teil sehr beachtliche antibakterielle Eigenschaften, konnten jedoch das Antibioticum in seiner Wirksamkeit nicht übertreffen.

- (1) Kenyon Hayes und Gabriel Gever, *J.org.Chemistry*, 16, 269-278 (1951)
- (2) F. Šorm, J. Gut, M. Suchý a Reichl, *Collect.czechoslow. chem.Communi.*, 15, 501 - 511 (1950)
- (3) Buu Hoi, Hguyen Hoán, Pierre Jacquignon u.Nguyen H. Khoi, *C.R.hebd.Séances Acad.Sci.*, 230, 662 (1950)
- (4) G.Carrara, F.M.Chiancone, V.D'Amato, E.Ginoulliac, C.Martinuzzi u.G.Weitnauer, *Gazz.chim.ital.*, 80, 709-729 (1950)
- (5) J.Gut, M.Romaňuk, *Chem.Listy*, 45, 504 (1951)
- (6) N.J.Ashley und M.Davis, *J.chem.Soc. (London)*, 63-67 (1952)
- (7) Minoru, Suzuki, Masatoshi, Nagawa, *J.pharmac.Soc.Japan*, 72, 305 (1952)
- (8) Marino Colona u. Carlo Runti, *Ann.Chimie*, 41, 739 (1951)
- (9) Shoshichino Kimoto, Masao Okamoto, Shiro, Yama Gichi, *J. pharmac. Soc. Japan*, 72, 496 (1952)
- (10) Jiří Gut, Jiří Šicher, Miroslav Svoboda, Vladimír Šneberg a František Šorm, *Chem. Listy*, 46, 274 (1952)
- (11) Šicher, J.Farkaš, F.Šorm, *Chem.Listy*, 46, 483 (1952)
- (12) Gino Carrara und Gustave Weitnauer, *Gazz.chim.ital.*, 81, 142 (1951)
- (13) J.Büchi, S.Contini und R.Lieberherr, *Helv.chim.Acta*, 34, 274 (1951)
- (14) A.Cestari und S.Bezzi, *Farm.sci. e tec.*, 5, 649 (1950)
- (15) Raffaello Fusco u.R.Trave, *Gazz.chim.ital.*, 80, 366 (1950)
- (16) Luigi Panizzi u. Gaetano Pepe, *Ann.Chimie*, 43, 29-37 (1953)
- (17) Snev Tatsuoaka, Mikio Honjo, *J.pharmac.Soc.Japan*, 73, 362 (1953)
- (18) Minoru Suzuki, Bunje Shimizu, *J.pharmac.Soc.Japan*, 73, 392 (1953)
- (19) S.van der Meer, H. Hofmann, Veldstra, *Recueil Trav.chim. Pays-Bas*, 72, 236 (1953)
- (20) C.Suter, Samuel Schalit, R.Cutler, *J.Amer.chem.Soc.*, 75, 4330 (1953)
- (21) M.Rebstock, A.C.Moore, *J.Amer.chem.Soc.*, 75, 1685 (1953)
- (22) H.Wosher, J.Reinhart, *J.Amer.chem.Soc.*, 75, 4899 (1953)
- (23) E.Bergmann, H.Bendas, *J.chem.Soc. (London)*, 2564 (1953)
- (24) A.Funke, P.Kornmann, *C.R.hebd.Séances Acad.Sci.*, 235, 726 (1952)
- (25) E.Hermann, A.Kreuchunas, *J.Amer.chem.Soc.*, 74, 5168 (1952).

Auf der Suche nach weiteren analog gebauten Stoffen stellten Rebstock (1) und Mitarbeiter schließlich ein symmetrisch gebautes Chloramphenicol-derivat dar, bei dem ein Wasserstoff der primären Alkoholgruppe durch den p-Nitrophenylrest ersetzt ist:



Die Synthese beginnt mit der Darstellung von Isonitrosodibenzoylmethan durch Umsetzung von Dibenzoylmethan mit Natriumnitrit analog den Bedingungen zur Isonitrosobenzoylaceton-Darstellung nach Wolff (2). Durch katalytische Reduktion des Reaktionsprodukts in Gegenwart von Palladiumoxyd in salzsauer-methanolischem Medium erhält man das Hydrochlorid vom 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan. Nach der Überführung in das freie Amin, das einen Schmelzpunkt von 132 - 134° C zeigt, wird dieses zum Schutze der Hydroxyl- und Amino-Gruppen acetyliert und schließlich nitriert. Nach erfolgter Verseifung wird der Körper am Stickstoff dichloroacetyliert. Die so erhaltene Verbindung schmilzt bei 217 - 219° C.



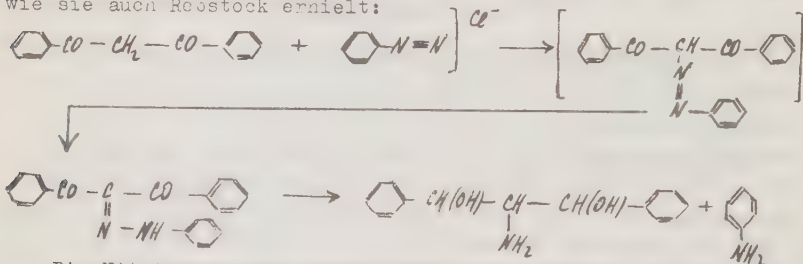
In der zur gleichen Zeit erschienenen Arbeit von Hübner und Scholz (3) wird ebenfalls ein symmetrisches Chloramphenicol-derivat - jedoch auf anderem Wege - dargestellt. Die Synthese be-

(1) M.C.Rebstock, J.Amer.chem.Soc., 73, 3671 (1951)

(2) Wolff, Liebigs Ann.Chem., 325, 136 (1902)

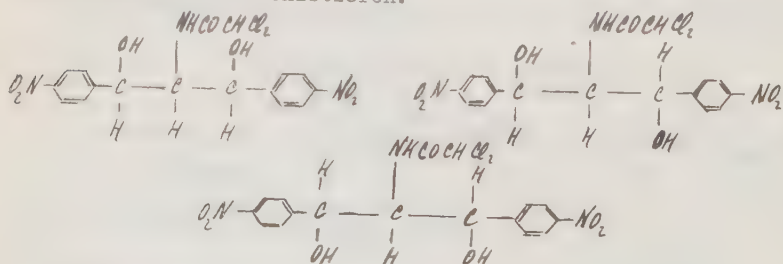
(3) Hübner und Scholz, J.Amer.chem.Soc., 73, 2089 (1951)

ginnt mit der Umsetzung von Dibenzoylmecham mit Phenylhydrazoniuachlorid in Gegenwart von Natriumacetat. Durch Hydrierung des auf diesem Wege entstandenen 1,3-Diphenyl-2-phenylhydrazonopropandion-(1,3) mit Raney-Nickel in neutralem Medium erhält man unter Abspaltung von Anilin das phenylsubstituierte Amino-propandiol vom Schmelzpunkt 128-130° C, die gleiche Verbindung, wie sie auch Rebstock erhielt:



Die Nitrierung und Dichloracetylierung führt schließlich zum Rebstock'schen 1,3 Di-(p-nitrophenyl)-2-dichloracetamino-1,3-dioxy-propan, dessen sterische Anordnung von den Autoren nicht angegeben wird.

Es müssen aber, da eine symmetrisch gebaute Verbindung mit drei optisch aktiven Kohlenstoffatomen vorliegt, drei Paare von enantiomeren Formen existieren:

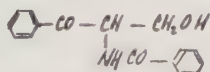


Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese eines zweiten Isomeren, dessen Darstellung durch eine andere Reaktionsfolge wie die von Rebstock gewählte gelang. Es schien interessant, dieses Isomere aufzufinden, um später untersuchen zu können, ob diese Verbindung im Gegensatz zu der isomeren Verbindung von Rebstock bakteriostatische Eigenschaften besitzt.

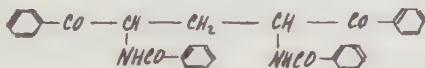
2. Kondensationen von ω -Benzaminoacetophenon mit Benzaldehyd.

Nach Rosemund (1) läßt sich Benzaldehyd mit Nitromethan zum Phenylnitroethanol kondensieren, das durch Oxydation mit Kaliumbichromat in das ω -Nitro-acetophenon überführt werden kann (2). Die Reduktion dieses Körpers mit Zinnchlorür in methanolisch-salzsauerm Medium führt in guter Ausbeute zum ω -Aminoacetophenon, das in Form des Zinnsalzes anfällt (2). Durch Benzoylierung bzw. Acetylierung dieser Verbindung erhält man das ω -Benzaminoacetophenon bzw. das ω -Acetaminoacetophenon, die für die weiteren Umsetzungen als Ausgangsmaterial dienen.

Wie Long und Troutman gezeigt haben (3), läßt sich ω -Benzaminoacetophenon mit Formaldehyd in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Kaliumkarbonat zum 1-Phenyl-1-oxo-2-benzamino-propanol-3 kondensieren:



Dieses ist jedoch nur unter besonderen Bedingungen fassbar, da die Reaktion unter Kondensation eines zweiten Moleküls ω -Benzaminoacetophenon zum 1,5-Diphenyl-2,4-dibenzamino-pentadion-(1,5) weiterläuft:



Nach Schörning (4) kann diese Kondensation bei einer Temperatur von 60° C durch Alkali so gelenkt werden, daß als Hauptprodukt das ω -Oxy-propiofenonderivat entsteht. Ebenso läßt sich bei Verwendung von Natriumbikarbonat als Kondensationsmittel ω -Benzaminoacetophenon mit Formaldehyd in methanolischer Lösung in guter Ausbeute zum 1-Phenyl-1-oxo-2-benzamino-propanol-3 kondensieren (3).

(1) K.W.Rosemund, Ber.dtsch.chem.Ges., 46, 1034 (1913)

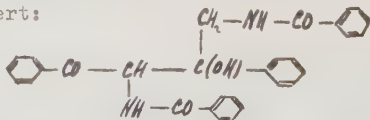
(2) L.M.Long, H.D.Troutman, J.Amer.chem.Soc., 71, 2470 (1949)

(3) Loren M.Long und H.D.Troutman, J.Amer.chem.Soc., 71, 409 (1949)

(4) Schörning, Bib.Sci. und Ind. Rept., 9, 212 (1948)

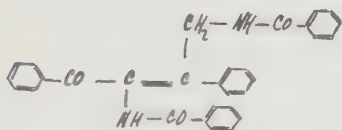
In der vorliegenden Arbeit wurde in Analogie zu dieser Reaktion versucht, ω -Benzamidoacetophenon mit Benzaldehyd in 90%igen Methanol unter Verwendung von Natriumbikarbonat zu kondensieren; es wurde jedoch nur das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Von der Annahme ausgehend, daß die Alkalität des Reaktionsmediums einen wesentlichen Einfluß auf den Reaktionsverlauf habe, wurde in weiteren Versuchen stärkeres Alkali angewandt.

Beim Ersatz des Natriumbikarbonats durch Ätznatron erfolgt eine Kondensation, bei der man zwei stickstoffhaltige Substanzen erhält, von denen die eine in Methanol schwer löslich ist und während der Kondensation in Form von kleinen Nadeln anfällt. Da das Reaktionsgemisch noch stark nach Benzaldehyd riecht, wird vermutet, daß dieser nur zum Teil reagierte und daß wenigstens eine der zwei Substanzen durch innermolekulare Kondensation des ω -Benzaminoacetophenons entstanden ist. Die Richtigkeit dieser Annahme für die in Methanol schwer lösliche Verbindung ist durch Wiederholung des Versuchs in Abwesenheit von Benzaldehyd bestätigt worden. In diesem Falle erhält man den Körper in noch besserer Ausbeute, während das andere Produkt unter diesen Bedingungen nicht aufgefunden werden kann. Die in Methanol schwer lösliche Verbindung ergibt die gleiche Elementaranalyse wie das ω -Benzaminoacetophenon. Der Schmelzpunkt jedoch liegt um 130° höher als bei letzterem. Die Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode ergibt entsprechend der obigen Annahme den doppelten Wert von dem des ω -Benzaminoacetophenons. Der Gedanke ist anner naheliegend, daß die Kondensation zwischen zwei Molekülen ω -Benzaminoacetophenon in der Weise verläuft, daß die Carbonylgruppe des einen Moleküls mit der ω -Methylengruppe des anderen unter Bildung eines Butanons reagiert:



Die zweite Verbindung, die bei der Umsetzung gelöst bleibt, unterscheidet sich nach der Elementaranalyse von dem oben beschriebenen 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan durch einen Mindergehalt von einem Molekül Wasser. Offenbar liegt in

diesem zweiten Produkt folgende ungesättigte Verbindung vor:

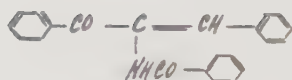


Die Doppelbindung kann sowohl durch die Baeyersche Probe als auch durch die Entfärbung von Brom in Chloroform nachgewiesen werden. Bei der katalytischen Reduktion mit Palladiumchlorür als Katalysator nimmt der Körper erwartungsgemäß zwei Mol Wasserstoff auf; nach der Elementaranalyse ist die hydrierte Verbindung als 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-butan anzusprechen.

Die Richtung der obigen Kondensation kann weder durch Temperaturänderungen ($C - 40^{\circ} C$), noch durch Ersatz des Ätznatrons durch Natriumkarbonat in qualitativer Hinsicht beeinflußt werden.

Wird die Kondensation von *o*-Benzaminoacetophenon mit Benzaldehyd unter sonst gleichen Bedingungen, jedoch in absolutem Methanol als Lösungsmittel, durchgeführt, so erhält man ausschließlich das unter Wasserabspaltung entstandene, oben bereits beschriebene 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2. Daraus geht hervor, daß bei Verwendung von wässrigem Methanol als Lösungsmittel die Benzoylisierung des Kondensationsprodukts nicht quantitativ verläuft.

Da offenbar, wie oben gezeigt wurde, die Alkalität einen Einfluß auf derartige Kondensationen ausübt, wurde die gleiche Reaktion in 95%igem Methanol mit der vierfachen Menge Ätznatron wiederholt. Man erhält dabei neben kleineren Mengen 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan eine weitere stickstoffhaltige Substanz, die auf Grund der Elementaranalyse als ein unter Wasserabspaltung entstandenes Kondensationsprodukt von *o*-Benzaminoacetophenon und Benzaldehyd anzusehen ist:



Mit Hilfe der Baeyerschen Probe und der Reaktion mit Brom in Chloroform kann der olefinische Charakter dieses Körpers nachgewiesen worden. Bei der Reduktion mit katalytisch angeregtem Wasserstoff nimmt die Verbindung, wie erwartet, zwei Mol Wasserstoff auf. Das Reaktionsprodukt ist nach der Elementaranalyse 1,3-Diphenyl-1-oxy-2-benzamino-propan.

Wird diese eben beschriebene, in stärker alkalischem Medium ausgeführte Kondensation in wasserfreiem Medium vorgenommen, indem man Natriummethylat in absolutem Methanol als Lösungsmittel verwendet, so erhält man neben diesem soeben beschriebenen 1,3-Diphenyl-1-oxo-2-benzamino-propen-2 in kleineren Mengen das eingangs besprochene 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzaminobuten-2.

3. Kondensation von ω -Acetaminoacetophenon mit Benzaldehyd.

Da die Kondensation von ω -Benzaminoacetophenon mit Benzaldehyd das für die Synthese des symmetrischen Chloramphnicols erforderliche 1-Oxo-2-benzamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan nicht lieferte, wurde versucht, das analoge Acetamino-Derivat herzustellen. Während man beim ω -Benzaminoacetophenon infolge seiner Schwerlöslichkeit in Wasser auf organische Solventien als Lösungsmittel angewiesen ist, löst sich ω -Acetamino-acetophenon in wässrigem Alkali gut auf. Aus den vorhergegangenen Kondensationsversuchen geht hervor, daß in wasserfreiem Medium die Dehydratisierung des Reaktionsprodukts begünstigt wird. Da aber infolge der guten Löslichkeit von ω -Acetamino-acetophenon in wässrigem Alkali die Möglichkeit gegeben ist, die Reaktion in wässrigem Medium durchzuführen, bestand die Aussicht, daß die Kondensation von ω -Acetaminoacetophenon mit Benzaldehyd zum gewünschten 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan führe.

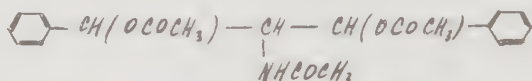
Wird ω -Acetaminoacetophenon in wässrigem Alkali gelöst, mit Benzaldehyd versetzt und kräftig gerührt, so scheidet sich schon nach kurzer Zeit ein festes Reaktionsprodukt ab. Da aber von diesem der überschüssige Benzaldehyd eingeschlossen wird, setzt man zur besseren Durcharbeitung Äther hinzu. Das dabei in guter Ausbeute anfallende Kondensationsprodukt ist ziemlich empfindlich. Zweckmäßig kristallisiert man es sofort unter Vermeidung höherer Temperatur als 50° C aus Eisessig um, wobei es in reiner Form anfällt.

Arbeitet man bei dieser Kondensation anstatt in wässrigem in absolut methanolischem Medium, so erhält man zwar die gleiche Verbindung, jedoch in sehr geringer Ausbeute.

Nach der Elementaranalyse liegt eine Verbindung vor, die sich aus einem Molekül ω -Acetaminoacetophenon und einem Molekül Benzaldehyd zusammensetzt. Die Kondensation scheint dabei erwartungsgemäß zwischen der Aldehydgruppe des Benzaldehyds und der ω -Methylengruppe des ω -Acetaminoacetophenons erfolgt zu sein:



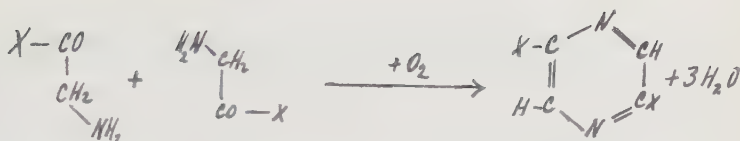
Bei Behandlung dieses Kondensationsproduktes mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin erhält man ein O-N-Diacetyl-Derivat, das 1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan (Fp. 142°). Dieses läßt sich sowohl mit Palladiumchlorür als auch mit Raney-Nickel als Katalysator unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff hydrieren, wodurch man zum 1-Oxy-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan (Fp. 80-81°) gelangt, einer Substanz, die durch nochmalige Acetylierung in das bei 205° C schmelzende Triacetat des Kondensationsproduktes, das 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan (Fp. 205-206°) überführt werden kann. Danach enthält das Kondensationsprodukt neben der Hydroxy- noch eine Ketogruppe, die durch die hier beschriebene Reaktionsfolge in die Acetoxy-Gruppe umgewandelt wird:



Die saure Hydrolyse des Kondensationsproduktes, des 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propans, ergibt unter Freiwerden von Benzaldehyd bei der Aufarbeitung eine stickstoffhaltige Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 194° C, die durch Analyse und Mischschmelzpunkt als 2,5-Diphenyl-pyrazin (1) identifiziert werden konnte. Offenbar ist 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan gegen Mineralsäuren so empfindlich, daß bei Verseifung nicht nur die Acetylgruppe abgespalten, sondern auch das Molekül aufgespalten wird. Aus dem dabei entstehenden α -Aminoacetophenon-Hydrochlorid wird während der Aufarbeitung beim Versetzen mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion das Amin frei. Nach Gabriel (2) sind aber α -Aminoketone in freiem Zustand unbekannt und fallen, wenn man sie aus ihren Salzen in Freiheit setzt, mehr oder minder leicht der Oxydation und der Kondensation zu disubstituierten Pyrazinen anheim:

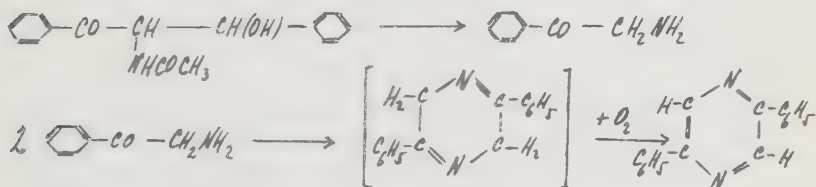
(1) S. Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges., 41, 1133 (1908)

(2) S. Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges., 41, 1128 (1908)



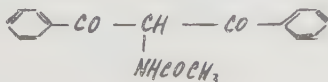
Analog dazu kondensieren im vorliegenden Fall zwei Moleküle

α -Aminoacetophenon unter Wasseraustritt zum 2,5-Diphenyl-3,6-dihydro-pyrazin. Nach Gabriel ist dieses autoxydabel (1) und geht bei Luftzutritt in das 2,5-Diphenyl-pyrazin über:



Wie Gabriel gezeigt hat (1), läßt sich das primär entstehende 2,5-Diphenyl-3,6-dihydro-pyrazin beim Arbeiten in einer Wasserstoffatmosphäre fassen.

Die Reaktion des Kondensationsproduktes (1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan) mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure in essigsauem Medium führt zu einem stickstoffhaltigen Produkt. Wird anstelle von konzentrierter Schwefelsäure verdünnte angewendet und die Reaktionstemperatur tiefer gehalten, so kann die Ausbeute dieses Oxydationsproduktes wesentlich gesteigert werden. Nach der Elementaranalyse unterscheidet sich das Oxydationsprodukt vom Ausgangsmaterial durch einen Mindergehalt von 2 Atomen Wasserstoff:

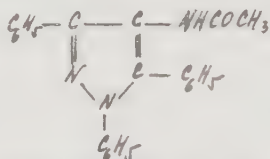


Die saure Hydrolyse dieses Oxydationsprodukts führt wieder zum 2,5-Diphenyl-pyrazin. Die Reaktion scheint dabei analog

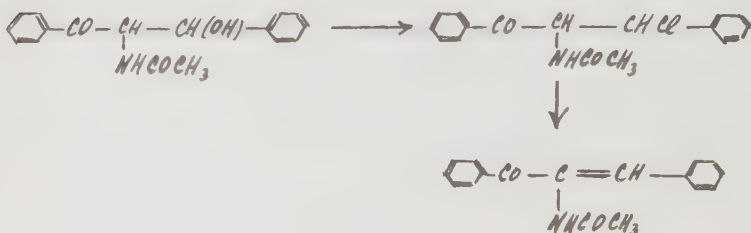
(1) S. Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges., 41, 1133 (1908)

zu der oben beschriebenen Aufspaltung von 1-Oxo-2-acet-
amino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan zu verlaufen.

Zur näheren Charakterisierung wurde das Oxydationsprodukt (Acetaminodibenzoylmethan) mit Phenylhydrazin umgesetzt, wobei unter Ringschluß das 1,3,5-Triphenyl-4-acetaminopyrazol entsteht.



Zum weiteren Nachweis der im Kondensationsprodukt (1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan) vorhandenen Hydroxylgruppe wird dieses mit Thionylchlorid behandelt. Dabei erhält man eine stickstoff- und chlorhaltige Verbindung, die auf Grund der Elementaranalyse als 1-Oxo-2-acetamino-3-chlor-1,3-diphenyl-propan anzusehen ist. Wird dieser Körper mit Eisessig und Natriumacetat gekocht, so geht er unter Chlorwasserstoffabspaltung in ein Olefin über. In dieser Verbindung muß demnach das 1-Oxo-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan-2 vorliegen, dessen ungesättigter Charakter durch die Baeyersche Probe und durch die Reaktion mit Brom in Chloroform bewiesen wird:



4. Reaktionen und Konfiguration der beiden stereoisomeren

1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propane.

Hinweis: Zur besseren Übersicht werden im Nachfolgenden und im experimentellen Teil die beiden Gruppen von Derivaten, die sich von den isomeren 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propanen ableiten, in der Weise bezeichnet, daß die Substanzen, denen das von Rebstock gefundene Amin vom Fp. 133° zugrunde liegt, ein nachgesetztes (A) tragen, während die in vorliegender Arbeit hergestellten Verbindungen eines isomerenamins von Fp. 148°, das später (s.S. 20) behandelt wird mit (B) gekennzeichnet werden. Die Formelbilder sind in einer Tabelle auf Seite 25 zusammengestellt.

1) Reaktionen.

Wie bereits auf Seite 10 erwähnt wurde, müssen vom 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan 3 diastaromere Formen existieren. Ein Isomeres wurde von Rebstock (1) gefunden, indem er Isonitrosodibenzoylmethan reduzierte.

In der vorliegenden Arbeit wurde - mit dem Ziel, neue Isomere zu gewinnen - als Ausgangsmaterial das 1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan ^{x)} verwendet. Dieses bei 142° schmelzende Produkt, das durch Kondensation von ω -Acetamino-acetophenon mit Benzaldehyd und anschließende Acetylierung gewonnen wird, ließ sich nicht weiter zerlegen und ist damit auch als konfigurativer einheitlicher Körper anzusprechen, wobei noch nichts darüber ausgesagt werden kann, ob eine Erythro- oder eine Threo-Form vorliegt.

Die Reduktion der Carbonylgruppe des 1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propans müßte grundsätzlich 2 Isomere liefern, je nachdem ob die sich neu bildende OH-Gruppe cis-

x) Anmerkung:

Das 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan ist im Gegensatz zu der entsprechenden Acetoxy-Verbindung nicht sehr beständig, so daß die letztere Verbindung als Ausgangsmaterial für die Reduktion verwendet wurde.

(1) M.C.Rebstock, J.Amer.chem.Soc., 73, 3671 (1951).

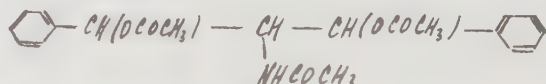
oder trans-ständig zur Aminogruppe in das Molekül eintritt. Bei der Reduktion entstand aber immer nur ein einziges, nicht weiter aufzutrennendes Produkt. Die Bildung eines Isomeren des erhaltenen Reduktionsproduktes ist auch nicht wahrscheinlich, weil durch die hohe Ausbeute an reinem Reduktionsprodukt (bis 88 % d.Th.) keine wesentlichen Mengen eines anderen Körpers entstanden sein können.

Nach der Verseifung des Reduktionsproduktes wurde ein Aminodiol erhalten, das mit dem Rebstock'schen Amin nicht identisch ist und somit eines der beiden anderen möglichen Diastereomeren darstellen muß.

Zur Charakterisierung der Rebstock'schen Verbindung (A) und zur Klärung der sterischen Verhältnisse des in vorliegender Arbeit aufgefundenen Isomeren (B) wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Bei der Behandlung mit Pyridin und Acetanhydrid werden die entsprechenden Triacetate erhalten. Aus dem 1-Oxy-2-acet-amino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan (B) entsteht dabei das bei 205° schmelzende 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenylpropan (B) (s. S.16).

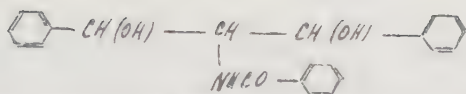
Rebstock konnte aus seinem Aminodiol ein Triacetat vom Schmelzpunkt 204° herstellen. Der Misch-Schmelzpunkt der beiden Triacetylverbindungen zeigt eine deutliche Depression.



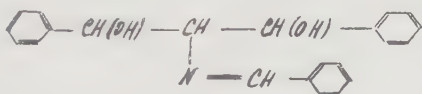
Die saure Hydrolyse der Triacetylverbindungen führt zu den freien Aminodiolen; das dabei entstehende Amin (B) vom Fp.148° läßt sich mühelos wieder triacetylieren.



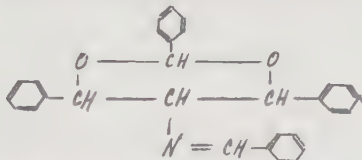
Die Monobenzoylierung der beiden Amine ergibt die entsprechenden N-Benzoylderivate. Man erhält dabei die Benzoylverbindung (A) vom Schmelzpunkt 138° und die Verbindung (B) vom Schmelzpunkt 158°:



Bei der Behandlung der 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropane mit Benzaldehyd reagiert beim Rebstock'schen Amin (A) nur die Aminogruppe zur Schiff'schen Base, während die Hydroxylgruppen unverändert bleiben:



Beim isomeren Amin (B) dagegen reagiert nicht nur die Aminogruppe mit Benzaldehyd, sondern es kommt außerdem durch Umsetzung der beiden Hydroxylgruppen zur Bildung eines Dioxanringes:



Die Benzylidenverbindung (A) hat einen Schmelzpunkt von 118° , während das Isomere (B), das gleichzeitig ein substituiertes Dioxan, das 2, 4, 6-Triphenyl-5-benzylidenamino-dioxan-1,3, darstellt, bei 178° schmilzt.

2.) Konfiguration.

Durch das unterschiedliche Verhalten der beiden 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropane gegenüber Benzaldehyd lassen sie sich wie folgt charakterisieren:

1. Beim Aminodiol (A) setzt sich lediglich die Aminogruppe um, während die Hydroxylgruppen unbeteiligt bleiben.
2. Beim Aminodiol (B) kommt es neben der Ausbildung der Schiff'schen Base noch zu einer Reaktion der Oxygruppen mit einem zweiten Molekül Benzaldehyd unter Entstehung eines Dioxanringes.

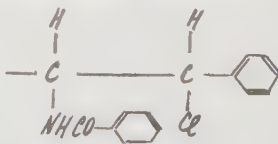
Auf Grund dieser Ergebnisse läßt sich vermuten, daß die drei funktionellen Gruppen des Aminodiols (A) alle cis-ständig angeordnet sind, weil dann den Hydroxylgruppen durch die

Bildung der Schiff'schen Base kein Raum zur Ringbildung gegeben ist. Beim Isomeren (B) müssen demnach eine oder zwei OH-Gruppen zur Aminogruppe trans-ständig stehen.

Zum gleichen Ergebnis bezüglich der Konfiguration gelangt man durch Reaktion des 1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenylpropane (B) mit Thionylchlorid. Bei dieser Umsetzung erhält man als Reaktionsprodukt das 1-Chlor-2-benzamino-1,3-diphenylpropen-2, dessen olefinischer Charakter mit Hilfe der Baeyer'schen Probe nachzuweisen ist.



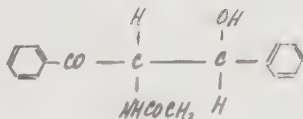
Dieses Verhalten läßt sich so erklären, daß die Reaktion über ein 1,3 Dichlor-2-benzamino-1,3-diphenylpropan verläuft, das spontan Chlorwasserstoff abspaltet. Diese leichte Abspaltung von HCl ist aber nur zu verstehen, wenn zumindest ein Chloratom zum Wasserstoff des benachbarten Kohlenstoffatoms trans-ständig ist. Wie die Literatur zeigt (1), wird unter diesen Bedingungen die trans-Eliminierung gegenüber der cis-Eliminierung bevorzugt; das heißt, liegt die cis-Stellung vor, so ist die Substanz gegenüber einer Abspaltung von Chlorwasserstoff weitgehend beständig. Da bei der mit dieser Verbindung durchgeführten Reaktion ohne äußeren Einfluß die HCl-Abspaltung erfolgt, ist die folgende Konfiguration der intermediär entstehenden Dichlorverbindung anzunehmen:



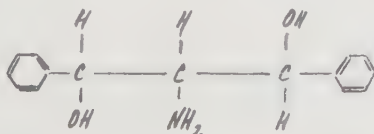
Unter Ausbildung einer Doppelbindung spaltet dieser Körper sofort Chlorwasserstoff ab.

(1) L.F. Fieser, Lehrbuch der Organischen Chemie, S. 308(1954).

Im Einklang mit diesem Befund steht auch die Umsetzung vom 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenylpropan (s.S.18). Wird dieser Körper mit Thionylchlorid behandelt, so erhält man, wie schon berichtet, unter Substitution der Hydroxylgruppe durch Chlor das 1-Oxo-2-acetamino-3-chlor-1,3-diphenylpropan. Dieses spaltet nicht, wie das Umsetzungsprodukt von 1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenylpropan (B) mit Thionylchlorid, spontan, sondern erst nach zweistündigem Kochen mit Eisessig und Natriumacetat Chlorwasserstoff ab. Diese verhältnismäßig geringe Tendenz zur HCl-Abspaltung läßt auf die cis-Ständigkeit von Chlor und Wasserstoff schließen. Man kann daher für 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenylpropan die folgende Konstitution annehmen und rückschließend sagen, daß bei der Kondensation von ω -Acetaminoacetophenon mit Benzaldehyd weitgehend die Threo-Form des 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenylpropans entstanden ist, da dieses Produkt in guter Ausbeute erhalten wurde und eine Erythro-Form nicht isoliert werden konnte.



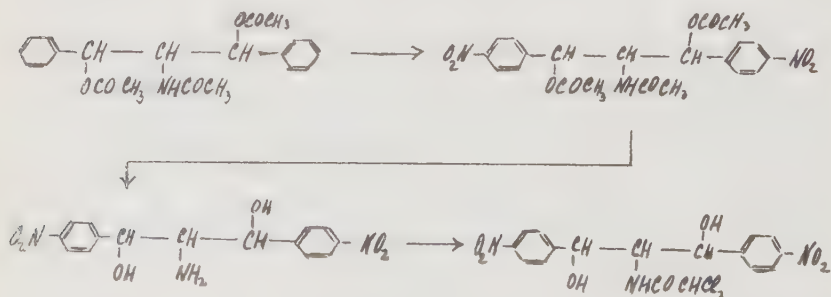
Dann muß aber die bei der Reduktion dieses an der OH-Gruppe acetylierten Körpers sich neu bildende OH-Gruppe zu dem am C-Atom 2 stehenden Wasserstoff trans-ständig angeordnet sein, weil das Produkt nach seiner Überführung in das Chlorderivat momentan HCl abspaltet. Auf Grund dieser Erörterung ist deshalb dem in der vorliegenden Arbeit gefundenen Isomeren folgende Konfiguration zuzuschreiben (s.S. 22 und S. 49):



5. Darstellung von 1,3-Dioxy-2-dichloracetamino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan ("Symmetrisches Chloramphenicol").

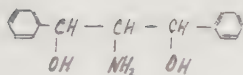
Um von dem im vorhergehenden Kapitel beschriebenen 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropan (B) zum symmetrischen Chloramphenicol zu gelangen, bedarf es der Nitrierung des Benzolkernes und der Dichloracetylierung am Stickstoff.

Als Ausgangsprodukt dient das Triacetat (B) vom Schmelzpunkt 205° , das unter Kühlung mit rauchender Salpetersäure nitriert wird. Das auf diesem Wege erhaltene 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan fällt zunächst als Sirup an; es kann aber nach längerer Behandlung mit Isopropanol kristallin erhalten werden und schmilzt dann bei $120 - 121^{\circ}$. Die saure Hydrolyse dieser Verbindung führt zu dem bei $173 - 174^{\circ}$ schmelzenden 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan, das durch Behandlung mit Dichloracetylchlorid in das gewünschte 1,3-Dioxy-2-dichloracetamino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan überführt werden kann. Der so erhaltene Körper schmilzt bei $212 - 213^{\circ}$.

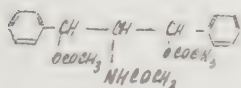


6. Zusammenstellung der Derivate der beiden Isomeren.

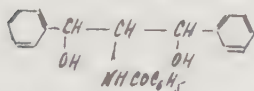
(A)



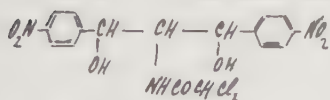
Schmp.: 133°



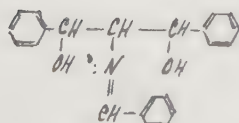
Schmp.: 204°



Schmp.: 188°

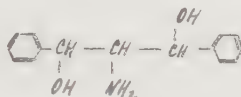


Schmp.: 217-219°

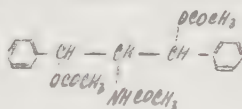


Schmp.: 118°

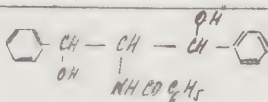
(B)



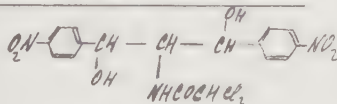
Schmp.: 148°



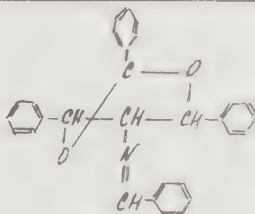
Schmp.: 205°



Schmp.: 158°



Schmp.: 212-213°



Schmp.: 178°

Experimenteller Teil

=====

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan und

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2.

(Kondensation von *o*-Benzaminoacetophenon mit Ätznatron in 95%igem Methanol in Gegenwart von Benzaldehyd).

4,8 g (0,02 Mol) *o*-Benzaminoacetophenon werden in 100 cm 95 %igem Methanol gelöst, mit 4 g frisch destilliertem Benzaldehyd und unter Schütteln mit 1 g Ätznatron versetzt. Die klare Lösung läßt man bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen. Während dieser Zeit scheidet sich eine weiße, kristalline Substanz ab. Diese wird abgetrennt und nach dem Umkristallisieren aus Eisessig in Form von kleinen, dünnen Nadeln erhalten, die bei 255 - 256° C schmelzen.

Ausbeute: 0,9 g (= 18,7 % der Theorie)

$C_{30}H_{26}O_4N_2$	MG ber.:	478,53	MG gef.:	420,0
			Einw.:	1,136 mg
			Campher:	11,228 mg
			K = 35,4	t = 8,6°
Ber.:	C	75,29 %	Gef.:	C 75,10 %
				(E 4,484 mg:
				12,34 mg CO ₂)
	H	5,47 %		H 5,17 %
				(E 4,484 mg:
				2,07 mg H ₂ O)

Die methanolische Mutterlauge des Kondensationsansatzes wird mit der doppelten Menge Wasser versetzt und mehrere Stunden stehengelassen. Die ausgeschiedene klebrige, nach Benzaldehyd riechende Substanz wird aus Benzol umkristallisiert, wobei sie ebenfalls in dünnen Nadelchen anfällt. Diese schmelzen bei 204° C.

Ausbeute: 1,8 g (= 39,1 % der Theorie)

$C_{30}H_{24}O_3N_2$	MG	= 460,51
Ber.:	C	78,24 %
	Gef.:	C 78,01 % (E 5,866 mg:
		16,77 mg CO ₂)
	H	5,25 %
		H 5,13 % (E 5,866 mg:
		2,63 mg H ₂ O)

Die Baeyersche Probe und die Prüfung mit Brom in Chloroform sind positiv.

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan.

(Kondensation von *W*-Benzaminoacetophenon mit Ätznatron in 95%igem Methanol in Abwesenheit von Benzaldehyd).

4,8 g (0,02 Mol) *W*-Benzaminoacetophenon werden in 100 ccm 95 %igem Methanol gelöst und mit 1 g Ätznatron unter Umschütteln versetzt. Die sich gelb färbende Lösung läßt man für 24 Stunden stehen. Während dieser Zeit scheiden sich kleine Nadeln ab, die aus Eisessig umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,2 g (= 25,1 % der Theorie)

Das wässrige Filtrat wird mit der doppelten Menge Wasser versetzt und einige Zeit stehen gelassen. Die ausfallende Substanz wird abgenutscht und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g (= 52,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 255 - 256° C

Der Mischschmelzpunkt mit der oben erhaltenen Substanz sowie mit 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan (s.S.26) gibt keine Depression.

Gesamtausbeute: 3,7 g (= 77,4 % der Theorie).

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2.

(Kondensation von ω -Benzaminoacetophenon mit Ätznatron in absolutem Methanol in Gegenwart von Benzaldehyd).

In 100 ccm absolutem Methanol werden 4,8 g (0,02 Mol)

ω -Benzaminoacetophenon gelöst und mit 4 g frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt. Unter gutem Schütteln gibt man 1 g Ätznatron hinzu. Aus der klaren, gelb gefärbten Lösung scheidet sich nach 24-stündigem Stehen eine weiße, kristalline Substanz ab, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmelzpunkt von 203 - 204° C zeigt.

Nach dem Versetzen des methanolischen Filtrats mit der doppelten Menge Wasser scheidet sich nach mehrstündigem Stehen eine halbfeste, klebrige Substanz ab, die stark nach Benzaldehyd riecht. Diese wird aus Benzol umkristallisiert, wobei sie in kleinen, dünnen Nadeln anfällt und bei 203 - 204° C schmilzt.

Der Mischschmelzpunkt mit der oben erhaltenen Substanz und mit der auf Seite 26 angegebenen Substanz vom Schmelzpunkt 204° C zeigt keine Depression.

Gesamtausbeute: 3,5 g (= 76,1 % der Theorie).

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan und
1,3-Diphenyl-1-oxo-2-benzamino-propen-2.

(Kondensation von ω -Benzaminoacetophenon in 95 %igem Methanol mit der vierfachen Menge Ätznatron in Gegenwart von Benzaldehyd).

Eine Auflösung von 4,8 g (0,02 Mol) ω -Benzaminoacetophenon in 100 ccm 95 %igem Methanol wird mit 4 g frisch destilliertem Benzaldehyd und unter gutem Umschütteln mit 4 g Ätznatron versetzt. Die sich gelb färbende Lösung scheidet nach 24-stündigem Stehen eine geringe Menge an farbloser, kristalliner Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig in dünnen Nadeln anfällt.

Ausbeute: 0,2 g (= 4,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 255 - 256° C

Der Mischschmelzpunkt mit 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy-butan zeigt keine Depression.

Nach dem Abtrennen des Niederschlags wird die methanolische Lösung mit der doppelten Menge Wasser versetzt. Nach mehrstündigem Stehen fällt ein farbloses Produkt aus, das sich aus Iso-propanol gut umkristallisieren läßt.

Die Prüfung auf Doppelbindungen mit Kaliumpermanganat und mit Brom in Chloroform verläuft positiv.

Ausbeute: 2,5 g (= 38,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 143 - 144° C

$C_{22}H_{17}O_2N$

MG = 327,36

Ber.: C 80,75 % Gef.: C 80,63 %

(E 5,415 mg;
16,00 mg CO_2)

H 5,24 % H 5,33 %

(E 5,415 mg;
2,58 mg H_2O)

N 4,28 % N 4,38 %

(E 5,035 mg;
0,197 ccm N_2
23,5°/738,5 mm).

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2 und
1,3-Diphenyl-1-oxo-2-benzamino-propen-2.

(Kondensation von α -Benzaminoacetophenon mit Natriummethylat in Gegenwart von Benzaldehyd).

Zu einer Auflösung von 4,8 g (0,02 Mol) α -Benzaminoacetophenon in 20 ccm absolutem Methanol werden 4 g frisch destillierter Benzaldehyd und unter Umschütteln 30 ccm Natriummethylatlösung (2 g Natrium in 30 ccm absolutem Methanol) gegeben. Die Lösung färbt sich gelb und scheidet nach 24-stündigem Stehen eine weiße, kristalline Substanz ab. Aus Benzol umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei $203 - 204^{\circ} \text{C}$ und gibt mit dem gleichschmelzenden 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2 (s.S. 26 und 28) keine Depression.

Ausbeute: 0,9 g (= 19,7 % der Theorie)

Das methanolische Filtrat wird mit der doppelten Menge Wasser versetzt. Nach einigem Stehen scheidet sich ein farbloses Produkt ab, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol einen Schmelzpunkt von $143 - 144^{\circ} \text{C}$ hat. Der Mischschmelzpunkt mit 1,3-Diphenyl-1-oxo-2-benzamino-propen-2 (s.S. 29) gibt keine Depression.

Ausbeute: 3,5 g (= 53,6 % der Theorie).

1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-butan.

2,3 g (0,005 Mol) 1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2 werden in 100 ccm 95%igem Methanol gelöst, mit Palladiumchlorür versetzt und bei normalem Druck hydriert.

In etwa 1 1/2 Stunden werden 230 ccm Wasserstoff (theoretische Wasserstoffmenge: 224 ccm = 0,01 Mol) aufgenommen. Nach beendiger Hydrierung wird vom Katalysator abgetrennt und das klare Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es hinterbleibt eine feste Substanz, die aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,3 g (= 55,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 140° C



MG = 464,59

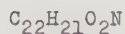
Ber.:	C	77,55 %	Gef.:	C	77,33 %	(E 0,847 mg: 2,40 mg CO ₂)
	H	6,08 %		H	6,34 %	(E 0,847 mg: 0,48 mg H ₂ O)

1,3-Diphenyl-1-oxy-2-benzamino-propan.

3,3 g (0,01 Mol) 1,3-Diphenyl-1-oxo-2-benzamino-propen-2 werden in 100 ccm absolutem Methanol gelöst, mit Raney-Nickel versetzt und bei normalem Druck hydriert.

In etwa 2 Stunden werden 490 ccm Wasserstoff (theoretische Wasserstoffmenge: 448 ccm = 0,02 Mol) aufgenommen. Der Katalysator wird abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es hinterbleibt eine feste Substanz, die aus Isopropanol umkristallisiert wird. Die in kleinen Nadeln anfallende Substanz schmilzt bei 180° C.

Ausbeute: 2,8 g (= 84,8 % der Theorie)



MG = 331,40

Ber.:	C	79,72 %	Gef.:	C	79,11 %	(E 4,126 mg: 11,96 mg CO ₂)
	H	6,39 %		H	6,45 %	(E 4,126 mg: 2,38 mg H ₂ O).

1-Oxo-2-acetamino-2-oxy-1,3-diphenyl-propan.

8,8 g (0,05 Mol) 4-Acetaminobenzophenon werden in einer Auflösung von 1,0 g KOH in 100 ccm Wasser gelöst und mit 8,0 g frisch destilliertem Benzaldehyd und 10 ccm Äther versetzt. Das Gemisch wird bei Zimmertemperatur gut gerührt. Als bald beginnt die Abscheidung einer weißen, kristallinen Substanz. Nach einer Reaktionszeit von 8 Stunden wird die Substanz abgutscht, zweimal mit Wasser und einmal mit kaltem Isopropyl- alkohol gewaschen. Die so erhaltene Substanz wird in 100 ccm warmem Eisessig gelöst und mit 200 ccm Wasser versetzt. Als bald beginnt die Substanz in farblosen, kleinen Nadeln auszukristallisieren.

Ausbeute: 9,8 g (= 69,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 143 - 144° C



MG = 283,31

Ber.:	C	72,08 %	Gef.:	C	72,31 %	(E 5,125 mg: 13,58 mg CO ₂)
	H	6,05 %		H	5,98 %	(E 5,125 mg: 2,74 mg H ₂ O)

1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan.

5,6 g (0,02 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan werden unter leichtem Erwärmen in einem Gemisch von 10 ccm Pyridin und 15 ccm Acetanhydrid gelöst. Nach 12-stündigem Stehen wird die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Es hinterbleibt ein farbloser, fester Rückstand, der aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 5,3 g (= 81,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 142° C

$C_{19}H_{19}O_4N$

MG = 325,34

Ber.:	C	70,14 %	Gef.:	C	69,86 %	(E: 4,793 mg: 12,27 mg CO ₂)
	H	5,88 %		H	6,05 %	(E: 4,793 mg: 2,59 mg H ₂ O)
	N	4,30 %		N	4,51 %	(E: 4,616 mg: 0,184 ccm N ₂ 25,5/752).

1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan (B).

- A) 11,0 g (0,04 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan werden in 150 ccm absolutem Methanol gelöst, mit Raney-Nickel versetzt und unter normalem Druck hydriert. In etwa 6 Stunden werden 1010 ccm Wasserstoff (theoretische Wasserstoffmenge beträgt 896 ccm = 0,04 Mol) aufgenommen.

Die vom Katalysator abgetrennte Reaktionslösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es hinterbleibt ein farbloser Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Isopropanol bei 81-82° C schmilzt.

Ausbeute: 11,0 g (= 84,7 % der Theorie).

- B) Man löst 8,1 g (0,025 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl-propan in 100 ccm absolutem Methanol, versetzt mit 0,3 ccm konz. Salzsäure und hydriert bei normalem Druck unter Verwendung von Palladiumchlorür als Katalysator.

Innerhalb von 2 Stunden werden 630 ccm Wasserstoff (theoretische Wasserstoffmenge beträgt 560 ccm = 0,025 Mol) aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wird im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand aus wässrigem Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,2 g (= 88,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 81 - 82° C

Der Mischschmelzpunkt mit der unter A) erhaltenen Substanz zeigt keine Depression.

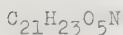
1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan (B).

In einem Gemisch von 7 ccm Acetanhydrid und 5 ccm Pyridin werden unter leichtem Erwärmen 2,2 g 1-Oxy-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenylpropan gelöst. Nach 24-stündigem Stehen werden die ausgeschiedenen, farblosen Kristalle abgetrennt. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmelzen sie bei 205 - 206° C.

Das Hauptfiltrat wird im Vakuum vom Acetylierungsgemisch befreit. Die zurückbleibende, farblose Substanz zeigt nach dem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmelzpunkt von 205 - 206° C.

Der Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen gibt keine Depression.

Ausbeute: 2,0 g (80,0 % der Theorie)



$$\text{MG} = 369,39$$

Ber.:	C	68,28 %	Gef.:	C	68,36 %	(E 4,547 mg: 11,39 mg CO ₂)
	H	6,28 %		H	6,38 %	(E 4,547 mg: 2,59 mg H ₂ O)

2,5-Diphenyl-pyrazin.

- A) 1,4 g (0,005 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-oxo-1,3-diphenyl-propan werden in 30 ccm 4,5 %iger Salzsäure auspendiert und 1 1/2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird ammoniakalisch gemacht, wobei sich die Lösung orange färbt. Nach längerem Stehen fällt eine Substanz in Flocken aus, die abgenußt und aus Eisessig umkristallisiert wird. Sie schmilzt bei 194 - 195° C.

Ausbeute: 0,3 g (= 52 % der Theorie).

Der Mischschmelzpunkt mit dem von Gabriel (1) hergestellten 2,5-Diphenyl-pyrazin zeigt keine Depression.



MG = 232,28

Ber.:	C 82,73 % Gef.:	C 83,00 %	(E 4,800 mg: 14,60 mg CO ₂)
	H 5,21 %	H 5,60 %	(E 4,800 mg: 2,40 mg H ₂ O)

- B) 1,4 g (0,005 Mol) Acetamino-dibenzoyl-methan (s.S.38) vom Schmelzpunkt 178 - 179° C werden in einer Mischung aus 5 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und 15 ccm Methanol suspendiert. Man erhitzt 2 1/2 Stunden am Rückfluß. Dabei tritt alsbald eine vollständige Lösung ein. Nach beendetem Erhitzen entfernt man den Alkohol im Vakuum. Dabei fällt nur wenig einer farblosen Substanz aus, die abgetrennt wird. Beim Alkalischemachen mit Ammoniak färbt sich die Lösung orange. Nach mehrstündigem Stehen fällt eine flockige orange gefärbte Substanz aus, die aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: gering

Schmelzpunkt: 194 - 195° C

Der Mischschmelzpunkt mit dem von Gabriel (1) hergestellten 2,5-Diphenyl-pyrazin zeigt keine Depression.

(1) S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges., 41, 1131 (1908).

Acetamino-dibenzoyl-methan.

A) Unter leichtem Erwärmen werden 12,8 g Kaliumbichromat in 45 ccm Wasser und 200 ccm Eisessig gelöst und auf 5° C abgekühlt, wobei ein kleiner Teil des Kaliumbichromats wieder ausfällt. Nun werden 11,3 g (0,04 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenylpropan zugefügt und eine Mischung von 8 ccm konz. Schwefelsäure und 16 ccm Wasser so langsam zugetropft, daß die Temperatur 10° C nicht übersteigt. Nach dem Stehen über Nacht werden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol schmilzt die Substanz bei 178 - 179° C.

Das Filtrat wird mit 400 ccm Wasser versetzt, die nach mehrstündigem Stehen ausgefallene Substanz abgenutscht und aus Isopropanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 178 - 179° C. Der Mischschmelzpunkt mit der oben erhaltenen Substanz gibt keine Depression.

Gesamtausbeute: 9,5 g (= 84,4 % der Theorie)



MG = 281,30

Ber.:	C	72,57 %	Gef.:	C	72,32 %	(E 4,663 mg: 12,36 mg CO ₂)
	H	5,37 %		H	5,38 %	(E 4,663 mg: 2,24 mg H ₂ O).

B) 3,1 g Kaliumbichromat werden unter leichtem Erwärmen in 15 ccm Wasser und 50 ccm Eisessig gelöst. Nach erfolgter Abkühlung auf Zimmertemperatur versetzt man mit 5,65 g (0,02 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenylpropan und gibt unter Umschütteln langsam ohne Kühlung 1,5 ccm konz. Schwefelsäure tropfenweise hinzu, wobei sich die Lösung auf 30 - 35° C erwärmt. Nach 6-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die ausgeschiedene Substanz abgenutscht und aus Isopropanol umkristallisiert. Die anfallenden Nadeln schmelzen bei 178 - 179° C. Das dunkelgrüne Hauptfiltrat wird mit 200 ccm Wasser versetzt. Nach einigen Stunden wird das abgeschiedene Produkt abgenutscht und aus Isopropanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 178-179° C. Sowohl der Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen als auch der Mischschmelzpunkt mit dem unter A) beschriebenen Produkt zeigt keine Depression.

Ausbeute: 2,5 g (= 44,7 % der Theorie).

1,3,5-Trisphenyl-4-pyrazol-20-pyrazol

Eine Lösung von 0,7 g Phenylhydrazin in 15 ccm Eisessig wird mit 1,1 g (0,004 Mol) Acetamino-dibenzoyl-methan versetzt. Das Diketon löst sich darin nur zu einem kleinen Teil auf. Man erhitzt deshalb das Gemisch 1 Stunde am Rückfluß. Beim Erkalten der Lösung fällt kein Niederschlag aus. Man verdünnt nun mit Wasser, worauf eine klebrige, sirupöse Substanz ausfällt. Beim Neutralisieren mit Ätznatron erstarrt die Substanz. Der Körper wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Dabei fällt die Substanz in farblosen, dünnen Nadeln an.

Ausbeute: 0,8 g (= 56,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 218 - 219° C



MG = 353,39

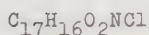
Ber.: C	78,10 %	Gef.: C	77,71 %	(E 4,400 mg: 12,53 mg CO ₂)
H	5,42 %	H	5,34 %	(E 4,400 mg: 2,10 mg H ₂ O)

1-Oxo-2-acetamino-3-chlor-1,3-diphenyl-propan.

11,3 g (0,04 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-oxyl-1,3-diphenyl-propan werden auf einmal in eine mit Eie-Kochsalz gekühlte Mischung von 10 ccm Thionylchlorid und 10 ccm getrocknetem Benzol einge-
tragen. Danach läßt man das Reaktionsgemisch unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei Zimmertemperatur stehen. Dabei löst sich die Substanz unter Gasentwicklung vollständig auf. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten beseitigt man im Vakuum die Haupt-
anteile an Thionylchlorid und Benzol. Die zurückbleibende, öli-
ge Substanz versetzt man mit Wasser. Die alsbald erstarrende Substanz wird im Mörtel mit Wasser gut durchgearbeitet, dann ab-
genutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100°C wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 9,3 g (= 77,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 159 - 160° C unter Zersetzung.



MG = 301,74

Ber.:	C	67,65 %	Gef.:	C	67,47 %	(E 4,150 mg: 10,26 mg CO ₂)
	H	5,34 %		H	5,23 %	(E 4,150 mg: 1,94 mg H ₂ O)
	Cl	11,75 %		Cl	11,47 %	(E 25,46 mg: 4,12 ccm n/50 AgNO ₃)

1-Oxo-2-acetamino-1,3-diphenyl-propen-2.

6,0 g (0,02 Mol) 1-Oxo-2-acetamino-3-chlor-1,3-diphenylpropan und 1,8 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 40 ccm Eisessig 2 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Während dieser Zeit scheidet sich aus der Lösung Natriumchlorid ab. Bei erhöhter Temperatur wird der Eisessig im Vakuum verdampft und der kristalline Rückstand mit Wasser gut durchgearbeitet, abgesaugt und gewaschen. Sodann wird der in heißem Isopropanol gelöste Rückstand zur Kristallisation stehen gelassen; hierbei fällt die Substanz in farblosen Nadeln an.

Ausbeute: 4,5 g (= 85,8 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 189° C



MG = 265,30

Ber.:	C	76,95 %	Gef.:	C	76,85 %	(E 4,719 mg: 13,29 mg CO ₂)
	H	5,62 %		H	5,74 %	(E 4,719 mg: 2,42 mg H ₂ O)

Die Prüfung mit Kaliumpermanganat und mit Brom in Chloroform ist positiv.

1,3-Dioxy-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan (A).

1,2 g (0,005 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 133 - 134° C (1) werden mit 10 ccm Acetylchlorid versetzt. Unter leichtem Erwärmen löst sich das Amin darin auf. Nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Säurechlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand aus einem Gemisch von viel Benzol und wenig Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,96 g (= 67,6 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 135,5 - 136,5° C

$C_{17}H_{19}O_3N$

MG = 285,37

Ber.:	C	71,60 %	Gef.:	C	71,78 %	(E 4,600 mg:
						12,10 mg CO ₂)
	H	6,72 %		H	6,84 %	(E 4,600 mg:
						2,81 mg H ₂ O)

Acetylierung von 1,3-Dioxy-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 136° C (A).

0,29 g (0,001 Mol) 1,3-Dioxy-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan (A) vom Schmelzpunkt 135,5 - 136,5° C werden in 2 ccm Pyridin gelöst und mit 2 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 12-stündigem Stehen wird das Acetylierungsgemisch abgesaugt. Der zurückbleibende, feste Körper wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,29 g (= 78,5 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 203° C

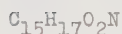
(1) M.Rebstock, J. Amer. chem. Soc. 73, 3671 (1951).

1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropan (B).

durch Hydrolyse von 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenylpropan vom Schmelzpunkt $205 - 206^{\circ}$ (B).

1,85 g (0,005 Mol) 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenylpropan vom Schmelzpunkt 205° (s.S. 36) werden in 60 ccm 4,5 %iger Salzsäure suspendiert und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird die klare Lösung ammoniakalisch gemacht und zur Kristallisation stehen gelassen. Die ausgeschiedene Substanz wird aus einem Gemisch von Benzol und Isopropanol (1 + 1) umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 148° .

Ausbeute: 1,0 g (= 82,5 % der Theorie)



MG = 243,30

Ber.:	C	74,05 %	Gef.:	C	73,42 %	(E 4,271 mg:
						11,49 mg CO ₂
	H	7,04 %		H	7,13 %	(E 4,271 mg:
						2,72 mg H ₂ O)
	N	5,76 %		N	5,89 %	(E 4,722 mg:
						0,247 ccm N ₂
						26,5/751.

1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenylpropan (B).

durch Acetylierung von 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropan vom Schmelzpunkt 147 - 148° (B).

0,24 g (0,001 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropan vom Schmelzpunkt 147 - 148° werden in 1 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 12-stündigem Stehen wird das Acetylierungsgemisch im Vakuum entfernt und die zurückbleibende Substanz aus Benzol umkristallisiert. Die ausfallenden Nadeln schmelzen bei 205 - 206°. Der Mischschmelzpunkt mit 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenylpropan vom Schmelzpunkt 205 - 206° (s.S. 36) gibt keine Depression.

Ausbeute: 0,23 g (= 62,5 % der Theorie).

1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenyl-propan (A).

4,9 g (0,02 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt $133 - 134^{\circ}$ C werden mit 60 ccm Essigester versetzt, worin sie sich zum Teil lösen. Nach der Zugabe einer Auflösung von 3,5 g Natriumbikarbonat in 30 ccm Wasser wird auf 0° C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird unter gutem Schütteln eine Lösung von 3,5 g Benzoylchlorid in 5 ccm Essigester langsam zugetropft, wobei die Benzoylverbindung ausfällt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird etwa eine halbe Stunde geschüttelt. Nach dieser Zeit saugt man das Reaktionsprodukt ab und wäscht es mit Wasser. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig hat die Substanz einen Schmelzpunkt von $185,5 - 186,5^{\circ}$ C. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Isopropanol steigt dieser auf $187,5 - 188,5^{\circ}$ C an.

Ausbeute: 3,9 g (= 56,1 % der Theorie).

1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenyl-propan (B).

4,9 g (0,02 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt $157-158^{\circ}\text{C}$ werden mit 50 ccm Essigester versetzt. Nach der Zugabe einer Lösung von 3,5 g Natriumacetat in 30 ccm Wasser wird auf 5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 5,5 g Benzoylchlorid in 5 ccm Essigester zugegeben, wobei die Lösung kräftig zu schäumen ist. Nach beendeter Reaktion hängt man den Niederschlag, der sich schon während der Reaktion abzuschcheiden beginnt, ab. Hierauf wird die Essigesterphase abgetrennt und die wässrige Schicht zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Beseitigen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Rückstand, der mit dem ausgefallenen Anteil vereinigt wird. Aus einem Gemisch von Benzol und Isopropanol läßt sich der Körper gut umkristallisieren.

Ausbeute: 4,4 g (= 63,4 % der Theorie).

Schmelzpunkt: $157 - 158^{\circ}\text{C}$



MG = 347,40

Ber.:	C	76,05 %	Gef.:	C	76,33 %	(E 4,319 mg: 12,08 mg CO_2)
	H	6,06 %		H	6,45 %	(E 4,319 mg: 2,49 mg H_2O).

1,3-Dioxy-2-benzylidenamino-1,3-diphenyl-propan (A.)

Hergestellt aus 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 133° C (A).

1,2 g (0,005 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 133° C werden mit 4 ccm Benzaldehyd versetzt, wobei sich das Amin auflöst. Die klare Lösung stellt man für 1 1/2 Stunden in ein Wasserbad von $40 - 45^{\circ}$ C. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung in Petroläther aufgenommen und für mehrere Tage stehen gelassen. Während dieser Zeit scheiden sich grobkörnige Kristalle ab. Aus wenig 50 %igem Isopropanol lassen sie sich gut umkristallisieren und fallen dabei in Nadeln an.

Ausbeute: 0,7 g (= 42,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: $117,5 - 118,5^{\circ}$ C



MG = 331,40

Ber.:	C 79,73 %	Gef.:	C 79,80 %	(E 4,408 mg:
				12,89 mg CO ₂)
	H 6,39 %		H 6,50 %	(E 4,408 mg:
				2,56 mg H ₂ O)

2,4,6-Triphenyl-5-benzylidenamino-dioxan-1,3 (B).

(Hergestellt aus 1,3-dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 148° C (B).)

In einem mit Steigrohr versehenen Kolben werden 1,8 g (0,006 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 148° C mit 10 ccm Benzaldehyd versetzt und in ein 45° C warmes Wasserbad gestellt. Da die Substanz nur langsam in Lösung geht, wird die Temperatur allmählich im Laufe von 40 Minuten auf 60 - 70° C gesteigert. Dann liegt eine klare Lösung vor. Nach beendeter Reaktion wird mit 90 ccm Petroläther versetzt. Beim Anreiben kristallisiert die Verbindung in kleinen Nadeln, die aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,7 g (= 54 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 177,5 - 178,5° C

$C_{29}H_{25}O_2N$

MG = 419,50

Ber.:	C	83,10 %	Gef.:	C	83,05 %	(E 4,699 mg: 14,30 mg CO ₂)
	H	6,01 %		H	6,17 %	(4,699 mg: 2,59 mg H ₂ O).

1-Chlor-2-benzamino-1,3-diphenyl-propen-2 (B).

2,6 g (0,0075 Mol) 1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenyl-propan vom Schmelzpunkt 157 - 158° C (B) werden portionsweise in 10 ccm auf 5° C gekühltes, destilliertes Thionylchlorid unter Umschütteln und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eingetragen, wobei sich die Substanz zum großen Teil löst. Nach einstündigem Stehen entfernt man das Thionylchlorid im Vakuum, wobei ein öliges Rückstand anfällt. Dieser wird in Essigester aufgenommen, mit Bikarbonat und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Essigesters im Vakuum hinterbleibt ein öliges Körper, der in wenig Isopropanol aufgenommen wird. Beim Stehen über Nacht scheiden sich Kristalle ab, die aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Die Baeyer'sche Probe ist positiv.

Ausbeute: 1,3 g (= 50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 106 - 107° C



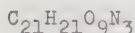
$$\text{MG} = 347,83$$

ber.:	C	75,95 %	Gef.:	C	75,62 %	(E 4,251 mg: 11,78 mg CO ₂)
	H	5,22 %		H	5,03 %	(E 4,251 mg: 1,91 mg H ₂ O).

1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan (B).

7,5 ccm rauchende Salpetersäure ($D = 1,52$) werden auf 0°C gekühlt und langsam innerhalb von 15 Minuten mit 2,77 g (0,007 Mol) 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-di-phenyl-propan vom Schmelzpunkt 201°C versetzt. Während der Zugabe wird die Temperatur stets unter 5°C gehalten. Zur Vervollständigung der Reaktion wird die klare, gelbe Lösung 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei die Temperatur auf 18°C ansteigt. Die Lösung wird nun auf Eis gegossen; dabei scheidet sich ein Öl ab, das in Essigester aufgelöst wird. Nach dem Trocknen mit Natriumacetat wird der Essigester im Vakuum entfernt. Es hinterbleibt ein gelbes Öl, das in wenig Isopropanol gelöst und zur Kristallisation stehen gelassen wird. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylalkohol zeigt der Körper einen Schmelzpunkt von $120 - 121^{\circ} \text{C}$.

Ausbeute: 2,4 g (= 70 % der Theorie)



MG = 459,40

Ber.:	C	54,89 %	Gef.:	C	54,60 %	(E 4,287 mg: 8,57 mg CO_2)
	H	4,60 %		H	5,00 %	(E 4,287 mg: 1,91 mg H_2O)
	N	9,14 %		N	8,57 %	(E 4,815 mg: 0,362 ccm N_2 24/754).

1,3-Dioxy-2-amino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan (B).

1,4 g (0,003 Mol) 1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-di(p-nitrophenyl)-propan vom Schmelzpunkt 120 - 121° C werden in 50 ccm 4,5 %iger Salzsäure suspendiert und zwei Stunden am Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wird mit Tierkohle gereinigt und ammoniakalisch gemacht. Das ausfallende Produkt wird aus wenig 50 %igem Isopropanol umkristallisiert.

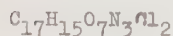
Ausbeute: 0,75 g (= 75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 173 - 174° C.

1,3-Dioxy-2-dichloracetamino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan (B).

0,66 g (0,002 Mol) 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-di-(p-nitrophenyl)-propan vom Schmelzpunkt 173 - 174° C werden in 60 ccm Essigester gelöst und mit einer Auflösung von 0,8 g Natriumbikarbonat in 10 ccm Wasser versetzt. Man kühlt auf 5° bis 10° C ab und läßt langsam unter kräftigem Schütteln eine Lösung von 0,6 g Dichloracetylchlorid in 10 ccm Essigester zutropfen. Nach beendeter Reaktion trennt man die Essigester-Phase ab und extrahiert die wässrige Lösung noch zweimal mit Essigester. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Beseitigen des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleibt eine gelbliche Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus 50 %igem Isopropanol bei 212 - 213° C schmilzt.

Ausbeute: 0,46 g (= 52 % der Theorie)



MG = 444,22

Ber.:	C	45,96 %	Gef.:	C	46,28 %	(E 4,384 mg: 7,43 mg CO ₂)
	H	3,40 %		H	3,57 %	(E 4,384 mg: 1,40 mg H ₂ O)
	N	9,46 %		N	9,32 %	(E 4,415 mg: 0,361 ccm N ₂ 24/753)
	Cl	15,96 %		Cl	15,83 %	(E 17,920 mg: 4,00 ccm n/50 AgNO ₃).

Aufstellung der in dieser Arbeit neu dargestellten
Verbindungen.

	Fp° C	Seite
1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-3-oxy- butan	255-256	26,27,39
1,3-Diphenyl-1-oxo-2,4-dibenzamino-buten-2	203-204	26,28,30
1,3-Diphenyl-1-oxo-2-benzamino-propen-2	143-144	29,30
1,3-Diphenyl-1-oxy-2,4-dibenzamino-butan	140	31
1,3-Diphenyl-1-oxy-2-benzamino-propan	180	32
1-Oxo-2-acetamino-3-oxy-1,3-diphenyl-propan	143-144	33
1-Oxo-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl- propan	142	34
1-Oxy-2-acetamino-3-acetoxy-1,3-diphenyl- propan	81-82	35
1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-diphenyl- propan (B)	205-206	36-44
1,3,5-Triphenyl-4-acetamino-pyrazol	218-219	39
1-Oxo-2-acetamino-3-chlor-1,3-diphenyl-pro- pan	159-160	40
1-Oxo-2-acetamino-1,3-diphenyl-propen-2	189	41
1,3-Dioxy-2-acetamino-1,3-diphenyl-propan(A)	136	42
1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenyl-propan(B)	147-148	43
1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenyl-propan(A)	188	45
1,3-Dioxy-2-benzamino-1,3-diphenyl-propan(B)	157-158	46
1,3-Dioxy-2-benzylidenamino-1,3-diphenyl- propan (A)	118	47
2,4,6-Triphenyl-5-benzylidenamino-dioxan- 1,3	178	48
1-Chlor-2-benzamino-1,3-diphenyl-propen-2(B)	106-107	49
1,3-Diacetoxy-2-acetamino-1,3-di-(p-nitro- phenyl)-propan(B)	120-121	50
1,3-Dioxy-2-amino-1,3-di-(p-nitrophenyl)- propan (B)	173-174	51
1,3-Dioxy-2-dichloracetamino-1,3-di-(p-nitro- phenyl)-propan (B)	212-213	51



Zusammenfassung.

=====

- 1) In der vorliegenden Arbeit werden Kondensationen von Benzaldehyd mit Benzaminoacetophenon und 4-Amino-acetophenon sowie die katalytische Hydrierung von 1-Oxo-2-ace(amino)-3-acetoxy-1,3-diphenylpropan beschrieben.
- 2) Ein in dieser Arbeit gefundenes 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropan wird in seiner Konfiguration als cis-cis-trans-Verbindung aufgeklärt.
Für ein anderes, von Rebatsek beschriebenes 1,3-Dioxy-2-amino-1,3-diphenylpropan wird die cis-cis-cis-Ständigkeit der funktionellen Gruppen wahrscheinlich gemacht.
- 3) Die Darstellung eines "symmetrischen Chloramphenicols" wird beschrieben.



Lebenslauf.

Am 23. März 1925 wurde ich, Otto Josef Franz Weber, zu Postelberg in Böhmen geboren, besuchte daselbst die Volksschule und ging mit September 1936 an das Staats-Realgymnasium in Saaz, (ab 1938/39 Oberschule für Jungen). Mein Vater war kaufm. Leiter der Zuckerfabrik in Postelberg und wurde mit 1. Juli 1940 in die Zuckerfabrik Brüx versetzt. In Brüx besuchte ich dann die Oberschule vom September 1940 bis Juni 1943. Die Reifeprüfung konnte ich am 7. Februar 1944 am Gymnasium in Teplitz-Schönau ablegen.

Nach einem schweren Scharlachfall im April 1940 erkrankte ich neuerlich im Sommer 1941 an einer chronischen Osteomyelitis.

Im Juni 1944 wurde ich zur Wehrmacht eingezogen und kam im April 1945 bei der Verteidigung von Borna, - südlich Leipzig - in Kriegsgefangenschaft, aus der ich Ende Juli 1945 wegen meines Leidens entlassen wurde.

Vom August 1945 bis Dezember 1945 musste ich in der CSR in der Landwirtschaft und anschliessend bis zur Aussiedlung im August 1946 in einer Bäckerei arbeiten.

Mit W.S. 1946/47 begann ich an der Universität zu Erlangen mit dem Studium der Lebensmittelchemie, das ich wegen meines Leidens (chronische Knochenmarkeiterung) öfter unterbrechen musste, so im April und August 1947, dann vom Januar 1948 bis September 1948 und vom Dezember 1950 bis Februar 1951. Insgesamt habe ich mich zur Ausheilung der Osteomyelitis 28 Operationen unterzogen.

Am 9. Juni 1950 habe ich das lebensmittelchemische Vorexamen und am 5. Mai 1952 das Hauptexamen abgelegt. Zwischenzeitlich arbeitete ich während der Ferien vom 1. August 1950 bis 30. Oktober 1950 als Praktikant an der Staatlichen Chemischen Untersuchungsanstalt in Erlangen. In den Sommerferien 1951 war ich als Werkstudent bei Siemens-Reiniger-Werken A.G. in Erlangen in der Materialprüfung tätig.

Nach dem Hauptexamen arbeitete ich als Chemiker ab Mai 1952 bis Ende März 1953 an der Staatlichen Chemischen Untersuchungsanstalt in Erlangen. Im Anschluss daran begann ich im April 1953 mit der Dissertationsarbeit bei Herrn Privatdozenten Dr. Robert Pflieger.

Zum Studium der Zuckerindustrie ging ich mit 1. September 1954 als Kampagnechemiker in die Zuckerfabrik Ochsenfurt, wo ich bis Mitte Januar 1955 tätig war. Nach Beendigung meiner Dissertationsarbeit im Mai 1955 trat ich am 15. Juni 1955 in die Dienste der Staatlichen Chemischen Untersuchungsanstalt in Bremen.

Photodruck von

Photo **Toni** ERLANGEN

